

REMARKS

Review and reconsideration on the merits are requested.

Formalities

Applicants appreciate the Examiner acknowledging receipt of a certified copy of the priority document from the International Bureau (there is one priority document) and appreciate the Examiner returning initialed PTO/SB/08, noting the later discussion on the NPL reference from the Japanese Journal of Clinical Medicine.

DETAILED ACTION

Regarding the Information Disclosure Statement, Applicants are preparing an English translation of at least the Abstract of the NPL reference, and the same will be filed in a Supplemental IDS as soon as possible.

Claim Objections

The Examiner is correct; claim 14 was intended to be dependent on claim 12, and it is corrected so that it correctly depends from a proper claim.

Withdrawal of the objection is requested.

Double Patenting

With respect to the provisional obviousness-type double patenting rejection over claims 1-6 and 11-15 of Application No. 10/519,155, Applicants defer commenting since neither the present application nor that application is presently in condition for allowance.

Should allowable subject matter be found, Applicants will at that time address any obviousness-double patenting rejection insofar as the claims remain pending in the present application and in that application.

Claim Rejections - 35 U.S.C. § 112

The rejection of claims 9-11 is mooted by canceling those claims.

Claim Rejections - 35 U.S.C. § 101

The rejection of claims 9-11 is mooted by canceling those claims.

The Prior Art

Since Applicants have canceled claims 1-11 and 15-23, they only refer to the prior art applied against the remaining claims. Ohnota et al (Ohnota - Reference U in PTO-892); Ouchi et al (Ouchi) (WO 00/71117 or EP 1179342 A1, EP '342 being used as the English equivalent of WO '117).

The Art Rejections

Claims 12-13 under 35 U.S.C. § 102(b) as anticipated by Ohnota.

Claims 12-13 as anticipated by Ohnota.

Claim 14 as obvious over Ohnota in view of EP '342.

The Examiner's position on the art is set forth in the Action and will not be repeated here except as necessary to an understanding of Applicants' traversal, which is now presented.

Traversal

As the Examiner will see, Applicants have amended "for glycemic control of a type II diabetic patient" to "for lowering postprandial blood glucose level and fasting blood glucose level of a type II diabetic patient without causing prolonged hypoglycemia." This amendment is to make clear the distinction between "glycemic control" of the present invention and simple "treating postprandial hypoglycemia" or "lowering blood glucose level."

The term "glycemic control" per the present invention means not merely lowering blood glucose levels but controlling the circadian blood glucose change of a diabetic patient so as to be close to that of a healthy subject, in particular, lowering postprandial blood glucose levels and fasting blood glucose levels without causing prolonged hypoglycemia.

As described in the present specification at page 3, lines 8-11, HbA_{1C} and fasting blood glucose level have been considered as indexes for the diagnosis and treatment of diabetes and are intimately related to the prevention of diabetic microvascular complications including what are considered the three major diabetic complications nephropathy, retinopathy and neuropathy. See page 2, lines 16/17 and page 3, lines 8-11 of the specification.

On the other hand, it has recently been considered that a precipitous postprandial increases in blood glucose, called a "glucose spike", causes oxidative stress, followed by damage to large vessels, reaching the stage of macrovascular diseases. For this reason, postprandial blood glucose levels have attracted attention as an important factor in the treatment of diabetic macrovascular complications. The term "glucose spike" is a term commonly used by one skilled in the art to express intermittent postprandial blood glucose elevation. However, one can use another expression such as "intermittent postprandial blood glucose elevation" instead of "glucose spike".

Since arteriosclerotic diseases (macrovascular diseases) are considered very severe diabetic complications as compared to microvascular diseases, postprandial blood glucose level is more important than HbA_{1C} or fasting blood glucose.

As a consequence, in practicing glycemic control for the treatment of diabetes, it is extremely important to improve both fasting blood glucose levels as a baseline and glucose

spike, the rapid postprandial change of blood glucose levels, and, at the same time, not to cause prolonged hypoglycemia.

In order to suppress postprandial hyperglycemia without causing hypoglycemia between meals, a rapid- and short-acting drug which greatly lowers postprandial blood glucose is considered in the art to be desirable. For example, sulfonylurea antidiabetics strongly lower postprandial hyperglycemia but sometimes cause hypoglycemia between meals. On the other hand, a short-acting drug which only lowers postprandial blood glucose is unlikely to lower fasting blood glucose. This is seen with α -glucosidase inhibitors such as voglibose. Thus, the art considers it very difficult to achieve both incompatible effects in view of the results with sulfonylurea antidiabetics and α -glucosidase inhibitors.

Insulin is a kind of hormone and plays a role in lowering blood glucose levels. Mitiglinide calcium salt hydrate of the present invention is a rapid- and short-acting insulin secretagogue (secretion enhancer). In normal subjects, when the blood glucose level increases after starting a meal, insulin is promptly secreted and, as a result, a postprandial large increase of blood glucose can be suppressed. On the other hand, in diabetic patients, even when blood glucose levels increase after starting a meal, insulin secretion does not promptly occur, that is, there is delayed insulin secretion, and, therefore, the postprandial blood glucose level becomes higher than normal. In addition, the peak of postprandial high blood glucose is earlier than 2 hours after a meal in both normal subjects and diabetic patients. Attached is a reference (in Japanese) which supports these remarks. Please see Fig. 1 at page 28. The upper line of the figures are blood glucose levels after a meal in NGT (normal glucose tolerance) to DM (diabetes mellitus), and the lower line of the figures are insulin levels. It can be seen that in the DM group, insulin secretion occurs later than in the NGT group and the peaks of blood glucose level

are earlier than 120 minutes in all groups. An English translation in part will be filed as soon as it is available.

Applicants respectfully submit that considering the above knowledge which would be in the hands of one of ordinary skill in the art, it is quite surprising that in accordance with the method of the present invention, both fasting and postprandial hypoglycemia can be inhibited without causing prolonged hypoglycemia following a specific dose regimen and a specific dose timing. See the later discussion of the clinical study on type II diabetic patients as described in the present specification which led to the method of the present invention.

Another aspect which led to the present invention is also quite important. Although blood glucose levels 2 hours after glycemic loading have generally been used as an index of postprandial hyperglycemia, it was recently reported that the peak of postprandial hyperglycemia is earlier than 2 hours, that is, it is 1 hour after a meal, with delayed and excessive insulin secretion. This means that the postprandial increase in insulin levels occurs late, and such is observed in diabetic patients. As a consequence, by stimulating earlier stage postprandial insulin secretion, changes in blood glucose levels can be brought closer to those of a normal subject.

As briefly illustrated above, α -glucosidase inhibitors are drugs which can inhibit early-stage postprandial hyperglycemia. Surprisingly, based on the method of the present invention, mitiglinide exerted a more excellent effect in 1 hour and 2 hour values of postprandial plasma glucose as well as fasting plasma glucose as compared with voglibose, a known α -glucosidase inhibitor. This was confirmed by the clinical studies described in the present application (Example 3, Tables 3 and 4). Applicants submit that this is another important factor in establishing the novel and unobvious nature of the claims of the present application as now amended.

In more detail on voglibose, one of the α -glucosidase inhibitors, this is a known drug which can inhibit early-stage postprandial hyperglycemia. As shown in Example 3 herein, including Tables 3 and 5, mitiglinide calcium salt hydrate (a present invention compound) exerted a substantially greater potent activity than voglibose (positive control group) in fasting plasma glucose (Table 3) as well as 1 hour and 2 hour values of postprandial plasma glucose (Table 4) without a greater frequency of hypoglycemic symptoms as compared to voglibose (Table 5).

Applicants would now like to turn to the prior art relied upon by the Examiner, namely Ohnota and EP '342, the other prior art relied upon being applied against only claims which have been canceled.

Ohnota teaches KAD-1229 (mitiglinide calcium hydrate) is a promising antidiabetic agent because its rapid and short action would produce stricter and safer control of plasma glucose levels in NIDDM patients. However, since Ohnota shows only data of plasma glucose level in fasted rats or dogs, even if a dosage in the range of 0.3 to 3.0 mg/kg for fasting plasma glucose control is described, Ohnota does not teach or suggest anything to one of ordinary skill in a suitable dosage regimen and a suitable dosage timing regimen in order to achieve the above-mentioned unexpected effect such as controlling circadian blood glucose changes in a diabetic patient (type II diabetes) so as to make the same close to that of a healthy subject.

EP '342 teaches a formulation comprising mitiglinide calcium hydrate with added silicon dioxide and/or pregelatinized starch for use in treating diabetes. Even if formulations comprising 5 mg and 20 mg of mitiglinide calcium hydrate per tablet are described in EP '342, EP '342 does not teach or suggest how to use the EP '342 formulations to achieve the above-mentioned unexpected effects of the present invention. Since Ohnota also does not teach or suggest an

effective dosage to achieve the above effects achieved in accordance with the present invention, Applicants respectfully submit that it would not be obvious for one of ordinary skill in the art to reach the claims of the present application in the sense of finding the same anticipated or obvious even if the teaching of Ohnota and EP '342 were to be combined.

Since the remaining prior art was applied only against claims which have been canceled, Applicants do not comment thereon.

Withdrawal of all rejections and objections is requested, and allowance is requested.

Basis for Claim Amendments

For claim 12, see page 8, lines 18-25, original claim 10 and page 15, line 17 to page 16, line 4 in the specification, for disclosure such as “**lowered** early morning fasting plasma glucose” and page 16, lines 12 to 17, for disclosure such as “shows a potent activity to **lower** postprandial plasma glucose”. (bolding added)

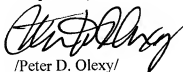
For claim 24, see page 13, lines 16-22.

For claims 25+, see page 5, lines 22 - page 6, line 9, especially page 6, lines 3-5.

In view of the above, reconsideration and allowance of this application are now believed to be in order, and such actions are hereby solicited. If any points remain in issue which the Examiner feels may be best resolved through a personal or telephone interview, the Examiner is kindly requested to contact the undersigned at the telephone number listed below.

The USPTO is directed and authorized to charge all required fees, except for the Issue Fee and the Publication Fee, to Deposit Account No. 19-4880. Please also credit any overpayments to said Deposit Account.

Respectfully submitted,



/Peter D. Olexy/
Peter D. Olexy
Registration No. 24,513

SUGHRUE MION, PLLC
Telephone: (202) 293-7060
Facsimile: (202) 293-7860

WASHINGTON OFFICE

23373

CUSTOMER NUMBER

Date: January 10, 2008

PART 1

食後高血糖は動脈硬化を どのように惹起するのか？

1 インスリン分泌異常、 食後高血糖

森 豊

(東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科助教/国立歯科大学東宇都宮病院内科)

耐糖能別にみたインスリン分泌動態の変化

- ◆NGTからIFG、IGT、IFG/IGT、DMIになるに従って、早期インスリン分泌の指標である Δ インスリン30分/ Δ 血糖30分は低下し、糖負荷後2時間インスリン値が上昇する、いわゆる“遅延過剰型のインスリン分泌動態”が観察された。

耐糖能別にみた動脈硬化危険因子

- ◆動脈硬化性疾患の病因として重要な役割を演じていることが指摘されている内臓脂肪はインスリン曲線下面積と連動してNGTからIFG、IGTになるに従って増加を示し、IGTをピークにIFG/IGT、DMIになるに従って低下していく逆U字曲線が観察された。
- ◆NGTからIFG、IGT、IFG/IGT、DMIになるに従って、LDL-C、TGは増加し、逆にHDL-Cは低下した。

IFGとIGTの病態の違い

- ◆IGTはIFGと比較して、糖負荷後2時間血糖値、糖負荷後2時間インスリン値、インスリン曲線下面積、中性脂肪、尿酸、内臓脂肪面積は高値を、逆にHDL-Cは低値を示した。
- ◆同じ“境界型”に属する病態でも、IFGではなくIGTが多数の動脈硬化危険因子を併せもつ動脈硬化易発症病態であることが推察される。

インスリン分泌異常と動脈硬化危険因子

- ◆2型糖尿病のインスリン分泌の特徴である早期インスリン分泌の低下は、食後高血糖や食後高中性脂肪血症をもたらすのみならず、遅延過剰型のインスリン分泌動態(食後高インスリン血症)を引き起こす。
- ◆早期インスリン分泌の低下、遅延過剰型のインスリン分泌動態を介して内臓脂肪蓄積が生じ、さらに脂質代謝異常や尿酸代謝異常が惹起されたり、動脈硬化に関連するアディポサイトカインが分泌されるという一連の流れが推察される。

以前から、IGTは動脈硬化性疾患発症のリスクであることが知られていたが、ヨーロッパ8カ国で実施された13のプロスペクティブスタディーを集計解析した疫学研究であるDECODE Study¹⁾では、心血管系疾患死亡率と糖負荷後2時間血糖値の間には強い関係が認められるのに対し、空腹時血糖値に関しては145mg/dLを超えない限り死亡リスクは上昇しないことが報告されている。また、富永ら²⁾は、舟形町の検診を受けた人々をコホート集団に設定してIFGとIGT³⁾の動脈硬化性疾患の発症リスクを検討した結果、IGTの段階から循環器疾患による死亡率は高く、IGTが明らかにリスクファクターであったのに対し、IFGはNFGとそれほど差がなかったことから、IGTは動脈硬化性疾患の発症リスクがあるもののIFGにはない結論づけている。さらに、RIAD (Risk factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes) 研究⁴⁾では、地域住民を対象にOGTTと頸動脈のBモードエコー検査を行い、ケース・コントロール研究の手法を用いて、動脈硬化の進展と正相関することが知られている頸動脈のIMT (intima-media thickness)を年齢性別に比較している。この結果、平均IMTは、NGT/IFGと性・年齢を一致させたNGT/NFGの間、IGT/IFGと性・年齢を一致させたIGT/NFGの間には、いずれも有意差を認めないものの、IGT/IFGの平均IMTは、NGT/IFGと比較して有意に肥厚していたことから、IFGの有無ではなく、IGTの有無が動脈硬化に関連していると結論づけている。さらに、河盛⁵⁾もIGT症例におけるIMTを血糖応答曲線、インスリン反応の面から解析し、糖負荷後2時間の血糖値が高い程、そしてインスリン値が高い程、IMTが肥厚している成績など、IFGではなくIGTが動脈硬化性疾患と密接な関係をもっていることが報告されている。

そこで、本稿では、「何故、IGTが動脈硬化性疾患と関係しているのか？」を中心に、

インスリン分泌異常からみた動脈硬化危険因子の相互関連について、企業の健康診断の成績とOLETFラットの実験成績を紹介する。

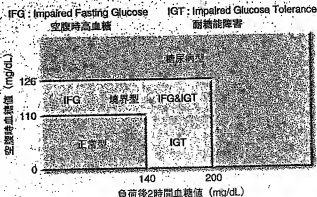
インスリン分泌異常と動脈硬化危険因子：某企業の健康診断データから

1. 境界型から2型糖尿病への進展におけるインスリン分泌動態の変化

わが国の某企業健康管理センターが管理している約2万人の従業員の定期健康診断にて、空腹時血糖値が境界領域(110~125mg/dL)にあると診断された集団を抽出し、75g OGTTを行った。対象となった男性367名の耐糖能は、NGT:150名、単独IFG (IFG):70名、単独IGT (IGT):31名、IFG+IGT (IFG+IGT):47名、DM:69名であり、こ

*1 IFGとIGT

1997年、米国糖尿病学会(American Diabetes Association: ADA)は、糖尿病診断基準を改訂した。糖尿病の診断に75g OGTTは推奨せず、空腹時血糖値からみた糖尿病領域を140mg/dLから126mg/dLに引き下げることによって、糖尿病の検出率を高めようというものである。また、糖尿病のグレーゾーンとして、空腹時血糖値が110~125mg/dLを示すIFG (Impaired fasting glucose)という新しいカテゴリーを設け、IGT (Impaired glucose tolerance)の診断基準として、旧来のWHO (1985)の基準にある空腹時血糖値を削除し、75g OGTT 2時間値140~199mg/dLのみとした。すなわち、日本糖尿病学会(1999)の「境界型」には、IFG、IGT、IFG+IGTの3つの病態が存在することになる。



ブドウ糖負荷試験の診断区分

の75g OGTTにおける血糖応答とインスリン反応を耐糖能別に比較すると、NGTからIFG、IGT、IFG/IGT、DMになるに従って糖負荷後2時間の血糖値は上昇し、血糖曲線下面積は増加した⁵⁾ (図1、2)。インスリン反応については、NGTからIFG、IGT、IFG/IGT、DMになるにしたがってΔインスリン30分/Δ血糖30分⁶⁾は低下し、糖負荷後120分インスリン値は増加した⁵⁾ (図1、3)。すなわち、NGTからIFG、IGT、IFG/IGT、DMになるに従って、早期インスリン分泌の指標であるΔインスリン30分/Δ血糖30分は

低下し、糖負荷後2時間インスリン値が上昇する、いわゆる“遅延過剰型のインスリン分泌動態”が観察された。この成績は、Japanese Americanを対象としたKahnらの成績⁹⁾やフィンランド人を対象としたBotnia studyの成績⁷⁾に一致するものであり、2型糖尿病への進展に早期インスリン分泌の低下、欠如が人種を問わず重要な役割を演じているものと考えられる。

2. 耐糖能別にみた動脈硬化危険因子 ①内臓脂肪蓄積

この某企業の健康診断において、腹部膈高CT像による内臓脂肪面積を耐糖能別に比較すると、内臓脂肪面積はインスリン曲線下面積と連動してNGTからIFG、IGTになるに従って増加を示し、IGTをピークにIFG/IGT、DMになるに従って低下していく逆U字曲線が観察された⁸⁾ (図4)。特に、IGTではIFGと比較して内臓脂肪面積が有意に高値を示し

*2 Insulinogenic index (Δインスリン30分/Δ血糖30分)

75g OGTTにおける、空腹時とブドウ糖負荷後30分における血糖の増加量に対するインスリン(IRI)の増加量の割合、ΔIRI/Δ血糖として算出される。2型糖尿病患者では、糖負荷後の早期のインスリン分泌、すなわち30分の上昇が乏しく、健常者に比べ著しく低い。一般に、糖尿病と非糖尿病を識別するcut off pointとしては0.4が妥当と考えられている。

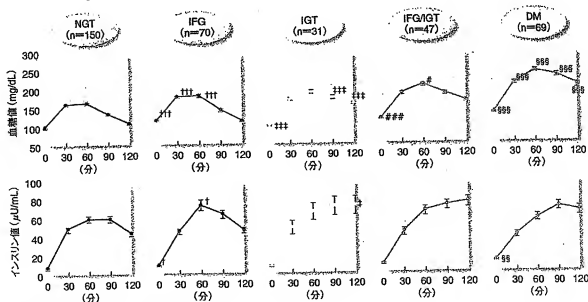


図1 耐糖能別にみた75g OGTTの血糖応答とインスリン反応(Mean±SEM)

†††: $p<0.001$, NGTとの比較, ††: $p<0.05$, †: $p<0.01$, IFGとの比較,

‡: $p<0.05$, ‡‡: $p<0.01$, IGTとの比較, §: $p<0.05$, §§: $p<0.01$, §§§: $p<0.001$, IFG/IGTとの比較

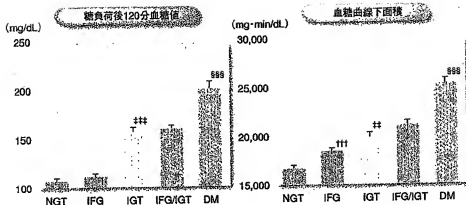


図2 耐糖能別にみた75g OGTTの糖負荷後2時間血糖値、血糖曲線下面積 (Mean ± SEM)

†††: $p < 0.001$, NGTとの比較, ††: $p < 0.01$, †: $p < 0.05$, IFGとの比較, §: $p < 0.05$, IFG/IGTとの比較

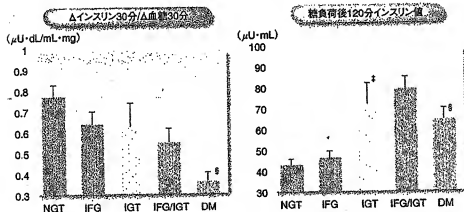


図3 耐糖能別にみた75g OGTTのΔインスリン30分/Δ血糖30分、糖負荷後2時間インスリン値 (Mean ± SEM)

†: $p < 0.05$, IFGとの比較, §: $p < 0.05$, IFG/IGTとの比較

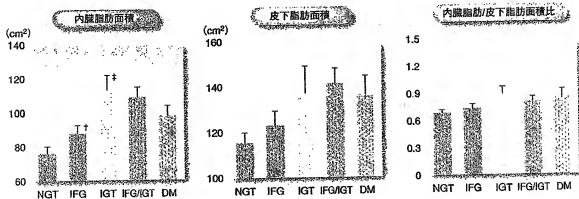


図4 耐糖能別にみた内臓脂肪面積、内臓脂肪/皮下脂肪面積比 (Mean ± SEM)

†: $p < 0.05$, NGTとの比較, †: $p < 0.05$, IFGとの比較

た。内臓脂肪蓄積と冠動脈硬化の関係について、内臓脂肪蓄積が動脈硬化性疾患発症の病因として重要な役割を演じていることが指摘されている^{8,9}。IGTでなぜ内臓脂肪が蓄積しているかについての理由は明らかではないが、今回の全症例を対象に行った単相関係数の解析（図5）では、初期インスリン分泌の低下に伴う糖負荷後2時間インスリン値の上昇が密接に関連しているものと考えられる。Boykoら¹⁰は、137名の非糖尿病のJapanese American男性を対象に5年間経過観察を行い、内臓脂肪の変化を検討した結果、ベースラインにおける空腹時インスリン、C-ペプチドと5年間の内臓脂肪変化量の間には有意な正の相関を、OGTTの Δ インスリン30分/ Δ 血糖30分と5年間の内臓脂肪変化量の間には有意な負の相関を認めたことから、インスリン抵抗性と初期インスリン分泌の低下が内臓

脂肪蓄積に先行すると結論付けている。また、脂肪細胞の細胞生物学的な特徴として、インスリンによる脂肪分解抑制作用、脂肪合成促進作用の感受性が、内臓脂肪と皮下脂肪で異なることが報告されており^{11,12}、初期インスリン分泌の低下に伴う“食後高インスリン血症”といったインスリン分泌動態の異常が、インスリンによる脂肪分解抑制作用、脂肪合成促進作用の脂肪組織間での感受性の違いを介して体脂肪分布の変化を引き起こした可能性も考えられる。

②脂質代謝異常

次に、この某企業の健康診断における脂質代謝異常を耐糖能別に比較すると、NGTからIFG、IGT、IFG/IGT、DMになるに従ってLDL-C、中性脂肪は増加し、逆にHDL-Cは低下した⁸（図6）。特に、IFGとIGTを比較

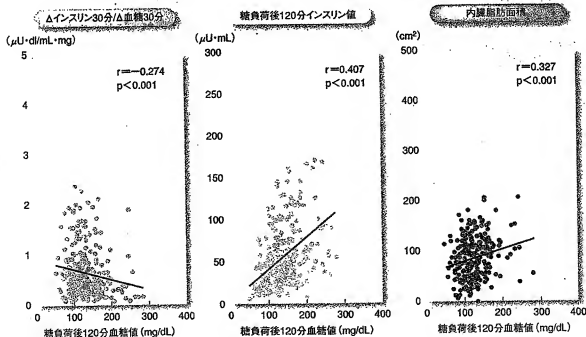


図5 糖負荷2時間後血糖値と Δ インスリン30分/ Δ 血糖30分、糖負荷2時間後インスリン値、内臓脂肪面積の単相関係数

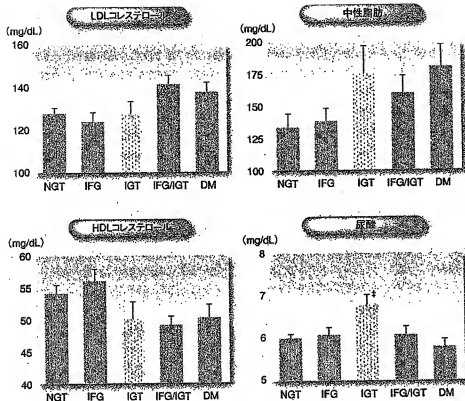


図6 耐糖能別にみた脂質代謝異常、血糖代謝異常(Mean±SEM)

*: $p < 0.05$, IFGとの比較

すると、LDL-Cの差は著明ではなかったが、IGTはIFGと比較して中性脂肪は高く、HDL-Cは低かったことより、IGTでは特に高中性脂肪血症、低HDL-C血症などの脂質代謝異常が動脈硬化と関連しているものと考えられた。しかしながら、中性脂肪値とLDL-Cのサイズの間には、きわめて良好な負の相関があることが報告されており、高中性脂肪血症の多くは、易酸化性のsmall dense LDLを有することが指摘されている^{14,15)}ことから、LDL-Cについては、量的異常以上にその質的異常も存在することが推察される。

③血圧

次に、この某企業の健康診断における血圧

を耐糖能別に比較すると、NGT ($127 \pm 1.4/77 \pm 0.9$)、IFG ($131 \pm 2.1/81 \pm 1.4$)、IGT ($127 \pm 3.4/78 \pm 1.9$)、IFG/IGT ($138 \pm 2.4/85 \pm 1.6$)、DM ($134 \pm 2.7/82 \pm 1.6$)であり、NGTからIFG、IFG/IGTになるに従って、収縮期、拡張期ともに上昇し、IFG/IGTの血圧はIGTと比較して有意に上昇していたが、IGTの血圧はIFGと比較してむしろ低下傾向であった⁹⁾。インスリン抵抗性、高インスリン血症と血圧の関係については、すでに多数報告されているが、今回の成績でもNGTからIFG、IGT、IFG/IGTまでの血圧の変化が、HOMA-Rの変化⁹⁾と連動していた点は興味深い。

④尿酸代謝異常

次に、この某企業の健康診断における尿酸代謝異常を耐糖能別に比較すると、NGTか

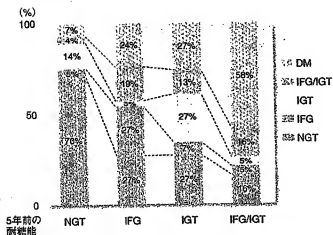


図7 耐糖能別にみた5年後の糖尿病への移行率

空腹時血糖値	IFG* > IGT
朝食後血糖値	IFG < IGT*
血糖曲線下面積	IFG < IGT*
朝食後インスリン値	IFG < IGT*
インスリン曲線下面積	IFG < IGT
HOMA-R	IFG > IGT
HOMA-βcell	IFG < IGT*
中性脂肪	IFG < IGT
HDLコレステロール	IFG > IGT
尿酸	IFG < IGT*
内臓脂肪面積	IFG < IGT*
皮下脂肪面積	IFG < IGT

*有意差あり

表1 IFGとIGTの病態の違い

*3 OLETF ラット

OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty) ラットは、大塚製薬の河野らによって確立された肥満を伴った自然発症の2型糖尿病モデルである。インスリン抵抗性、腹腔内脂肪蓄積を伴い、加齢とともにIGTから2型糖尿病へ進展する。朝食後の血糖値やインスリン値が上昇するのが特徴であり、顕著な高中性脂肪血症、軽度の血圧上昇を伴い最終的に冠動脈硬化所見が病理組織学的に観察されるようになる。

らIFG、IGTになるに従って増加を示し、IGTをピークにIFG/IGT、DMになるに従って低下していく逆U字曲線が観察された⁵⁾ (図6)。特に、IFGとIGTを比較すると、IGTはIFGと比較して有意に高値を示した。現在、高尿酸血症は、虚血性心疾患を始めとする動脈硬化性疾患の危険因子と考えられており¹⁶⁻¹⁸⁾、インスリン抵抗性に関わる種々の病態として高尿酸血症もSyndrome X plus¹⁹⁾に加えられている。最近、高尿酸血症と高中性脂肪血症が、解糖系のグリセルアルデヒド3-ホスフェートデヒドロゲナーゼ (GA3PDH) を軸としてインスリン抵抗性状態と結びついている可能性が示唆されている²⁰⁾。今回の成績でもNGTからIFG、IGTへの移行に伴う尿酸値の変化が内臓脂肪の変化と連動したことは、興味深い。また、尿酸値がIGTをピークにIFG/IGT、DMになるに従って低下していった理由としては、HbA_{1c}の変化²¹⁾からも明らかのように、血糖の上昇による尿酸排泄の増加に伴い、腎臓からの尿酸排泄も増加し、結果として血清尿酸値の低下をもたらした可能性が考えられる。

⑤糖尿病発症リスク

次に、この某企業の健康診断の75g OGTTにおいて、糖尿病でなかった症例 (NGT、IFG、IGT、IFG/IGTの298名) について、糖尿病発症のリスクを耐糖能別に比較すると、5年後にOGTTを実施し得た127名 (5年前の耐糖能/NGT: 56名、IFG: 37名、IGT: 15名、IFG/IGT: 19名) のうち、5年後に糖尿病へ移行したケースが28例観察された。この28症例のベースラインにおける耐糖能は、NGT: 4名、IFG: 9名、IGT: 4名、IFG/IGT: 11名であった。すなわち、NGTは56名中4名 (7%)、IFGは37名中9名 (24%)、IGTは15名中4名 (27%)、IFG/IGTは19名中11名 (58%) が、5年後に糖尿病へ移行した⁵⁾ (図7)。この成績は、両者

が合併すると移行率は高まるものの、Mauritiusで検討された成績²¹⁾と同じく、IFGとIGTについては糖尿病への移行はほぼ同程度であり、IGTの動脈硬化との関連は、糖尿病発症リスクの違いによるものとは考えにくい。

⑥ IFGとIGTの病態の違い(表1)

以上の成績について、IFGとIGTの病態について違いを比較してみると、IGTはIFGと比較してOGTTにおける糖負荷後血糖値、血糖曲線下面積は高値を示した。また、IGTはIFGと比較して糖負荷後インスリン値は高く、インスリン曲線下面積も高値を示した。さら

に、IGTはIFGと比較して、中性脂肪、尿酸、内臓脂肪面積は高値を示し、HDL-Cは低値を示した。一方、HOMA指数に関して、HOMA-RはIFGの方が高値を示し、逆にHOMA- β cellはIGTの方が高値を示した。すなわち、IGTはIFGと比較して、糖負荷後2時間血糖値、糖負荷後2時間インスリン値、インスリン曲線下面積、中性脂肪、尿酸、内臓脂肪面積は高値を、逆にHDL-Cは低値を示し、同じ“境界型”に属する病態でも、IFGではなくIGTが多数の動脈硬化危険因子を併せもつ動脈硬化易発症病態であることが推察される。

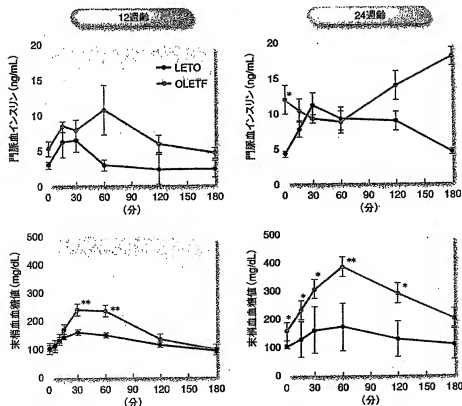


図8 OLETFラットにおける糖負荷後の門脈血中のインスリン分泌動態と末梢血の血糖値 (Mean±SEM)

12週齢OLETFラット(n=8)と同齢対照LETOラット(n=8)、24週齢OLETFラット(n=8)と同齢対照LETOラット(n=8)の門脈内にカテーテルを挿入設置し、17時間絶食下、無麻酔、無拘束下で1g/kg OGTTを行った。門脈内に留置した

カテーテルより門脈血を、尾静脈より末梢血を経時的に採血した。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.001$ 、対照LETOラットとの比較

早期インスリン分泌と食後高血糖、食後高脂血症：OLETFラットの実験データから

1. Postprandial diseaseモデルとしてのOLETFラット^{1,2}

肥満を伴った自然発症2型糖尿病モデルであるOLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラット^{22,23}は、インスリン抵抗性、腹腔内脂肪蓄積を伴い、加齢に伴いIGTから2型糖尿病へ進展し、顕著な高中性脂肪血症を合併する。本ラットの高血糖、高インスリン血症、高中性脂肪血症の特徴は、いずれも絶食時よりも非絶食時においてより顕著に観察される点である。また、軽度

の血圧上昇を伴い、最終的に左前下降枝を中心に冠動脈硬化所見が病理組織学的に観察される。すなわち、本ラットはヒトの食後高血糖、食後高インスリン血症、食後高脂血症といったpostprandial diseaseの病態を全て兼ね備えたモデル動物であり、この病態の解明には最適なモデル動物と考えられる。

2. OLETFラットの病期の進行に伴う早期インスリン分泌の変化

このOLETFラットは、加齢すなわち病期の進行に伴い、末梢血の糖負荷後血糖値が上昇するが(図8)、この時の糖負荷後の早期インスリン分泌とインスリン分泌動態の変化を門脈血において観察したところ、前糖尿病期である12週齢における門脈血のインスリン分

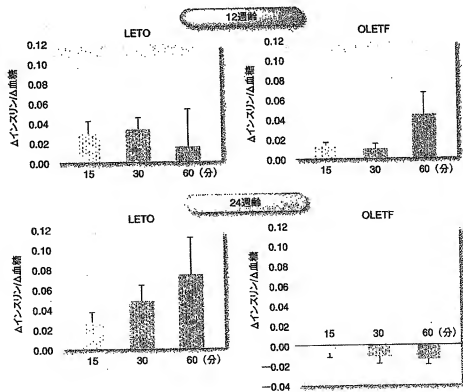


図9 OLETFラットにおける糖負荷後の門脈血中の早期インスリン分泌の加齢に伴う変化 (Mean \pm SEM)

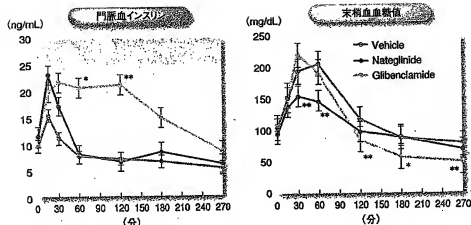


図10 OLETFラットの糖負荷後の門脈血中のインスリン分泌と末梢血の血糖値に及ぼすインスリン分泌刺激薬の急性効果 (Mean \pm SEM)

12週齢OLETFラットの門脈内にカテーテルを挿入留置し、17時間絶食下、無負荷、絶食条件下で1g/kg OGTTを行った。すなわち、ナテグリニド(NAT)50mg/kg(n=8)、グリベンクラミド(GB)1mg/kg(n=8)、または対照として5%メチルセ

ルコース(MC)(n=8)を経口投与後、ただちにブドウ糖を1g/kg経口投与し、門脈内に留置したカテーテルより門脈血を、尾静脈より末梢血を経時的に採血した。
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, Vehicle との比較

泌の頂値は60分であり、正常対照LETOラットと比較してすでに遅延しており、糖尿病発症の病期にある24週齢では、糖負荷後60分まではインスリンの上昇は認められず、60分以後上昇していく典型的な“遅延過剰型”のインスリン分泌動態が観察された²⁴⁾(図8)。12週齢OLETFラットの門脈血インスリン15分/ Δ 血糖15分、 Δ インスリン30分/ Δ 血糖30分は、LETO群と比較してすでに低下しており、24週齢OLETFラットでは、ほぼ完全に消失していた²⁴⁾(図9)。すなわち、自然発症の2型糖尿病モデル動物であるOLETFラットにおいても、ヒト2型糖尿病と同様、IGTから2型糖尿病といった病期の進行に伴い、糖負荷に対する早期のインスリン分泌が低下していくのが確認された。

3. 食後高血糖における

早期インスリン分泌の役割

食後高血糖における早期インスリン分泌の役割を検討する目的で、ナテグリニド(NAT)、

グリベンクラミド(GB)を単回投与し、門脈内で異なったインスリン分泌動態を惹起させた時の糖負荷後血糖値に及ぼす影響を検討した。門脈血におけるNAT群のインスリン値は、15分を頂値とした急速な増加が認められ、60分では0分値以下に戻ったのに対して、GB群では60分以降も増加は持続し、かつNAT群と比較して高値であった(図10)。末梢血における血糖値は、NAT群では30分、60分、GB群では120分以降で対照群と比較して有意な低下が認められた(図10)。このナテグリニドのみが糖負荷後短時間での血糖を低下させた実験成績は、食後高血糖には、早期インスリン分泌が重要な役割を演じていることを強く示すものである。

4. 食後高脂血症における

早期インスリン分泌の役割

次に、食後高脂血症における早期インスリン分泌の役割を検討する目的で、ナテグリニド、グリベンクラミドを単回投与し、脂肪負

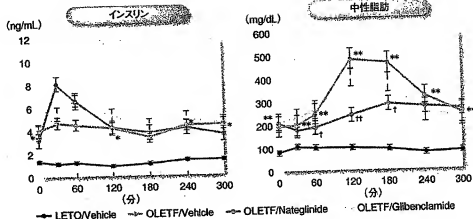


図11 OLETFラットの脂肪負荷後の末梢血中のインスリン分泌と中性脂肪値に及ぼすインスリン分泌刺激薬の急性効果 (Mean±SEM)

24週齢OLETFラットと正常対照LETOラットを17時間絶食下、苑前部、脳内東下で、脂肪負荷試験を行った。すなわち、OLETFラットに対してはNAT(n=6)、GB(n=6)、またはMC(n=6)を経口投与後、LETOラット(n=7)に対しては

MCを経口投与後、ただちに脂肪乳化液(大豆油2g/kg)を経口投与し、尾静脈より末梢血を経時的に採血した。
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, LETO/Vehicleとの比較
†: $p < 0.05$, ††: $p < 0.01$, OLETF/Vehicleとの比較

早期インスリン分泌の低下

絶食前後血糖値(食後血糖値)の上昇

遅延過剰型インスリン分泌
“食後高インスリン血症”

内臓脂肪蓄積

脂質代謝異常(高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症)
尿酸代謝異常(高尿酸血症)

図12 インスリン分泌動態と内臓脂肪蓄積、脂質代謝異常、尿酸代謝異常

荷後の末梢血における中性脂肪の上昇に及ぼす影響を検討したところ、NATは脂肪負荷後30分を頂値とした急峻なインスリン分泌を促し、脂肪負荷後60分、120分、180分の中性脂肪値を有意に低下させた(図11)のに対し、GBにより促された持続性のインスリン分泌動態は、脂肪負荷後の中性脂肪値を低下

させなかった(図11)。この実験成績から、2型糖尿病における食後高中性脂肪血症にも、早期インスリン分泌が重要な役割を演じていることが示唆された。

インスリン分泌異常と動脈硬化危険因子の相互関連

先に述べたように、2型糖尿病のインスリン分泌の特徴である早期インスリン分泌の低下は、食後高血糖や食後高中性脂肪血症をもたらすのみならず、遅延過剰型のインスリン分泌動態(食後高インスリン血症)を引き起こす。運動習慣のある例では、分泌されたインスリンによりブドウ糖が積極的に筋肉に取り込まれるものの、運動不足例では、インスリンが脂肪細胞、特に内臓脂肪組織の脂肪細胞にブドウ糖や脂肪を取り込ませ、結果として肥満、内臓脂肪蓄積を惹起する(図12)。さらに、インスリン作用が低下し、食後血糖値がより上昇すると、食後血糖の上昇に刺激さ

れ分泌されたインスリンにより、ますます肥満が助長されたとした悪循環を形成することとなる。すなわち、早期インスリン分泌の低下といったインスリン分泌異常が一連の現象の上流に存在し、早期インスリン分泌の低下、遅延過剰型のインスリン分泌動態(食後高インスリン血症)を介して内臓脂肪蓄積が生じ、そこからさらに脂質代謝異常や尿酸代謝異常が惹起されたり、動脈硬化に関連するアディポサイトカインが分泌されるのではないかという流れが推察される。食後血糖値が急峻に上昇する胃切除後患者が、IGTと同様に

動脈硬化性疾患発症のリスクを有するといった報告は現在のところなく、きわめて独断的な考え方をすれば、食後高血糖自体が単独で動脈硬化を惹起するとは考えにくい。食後高血糖自体が血管内皮障害を引き起こすといった機序も当然考えられることながら、やはり食後高血糖を取り巻く早期インスリン分泌の低下といったインスリン分泌異常がもたらす食後高インスリン血症、食後高脂血症、内臓脂肪蓄積などが集合体となって動脈硬化易発症病態を形成していると考えるのが妥当と思われる。

文献

- 1) DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354: 617, 1999.
- 2) Tomimaga M, Eguchi H, Manaka H, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes care* 22: 820-824, 1999.
- 3) Hanefeld M, Taimelkova-Kurkshiev T, Schaper F, et al: Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabet Med* 16: 212-218, 1999.
- 4) Kawamoriri T: Asymptomatic hyperglycemia and early atherosclerotic changes. *Diab Res Clin Pract* 40: S35-S42, 1998.
- 5) 森島 横道孝男, 田嶋尚子: インスリン抵抗性, 糖質負荷後のインスリン分泌, 脂質代謝異常, 尿酸代謝異常, 体脂肪分布, ならびに糖尿病への移行率からみたIGTとIFGの病態の違い. *Prog Med* 22: 1737-1746, 2002.
- 6) Kahn SE, Verchere CB, Andrikopoulos S, et al: Reduced amylin release is a characteristic of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes* 47: 640-645, 1998.
- 7) Tripathy D, Carlson M, Almgren P, et al: Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance. Lessons from the Botnia study. *Diabetes* 49: 975-980, 2000.
- 8) Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, et al: Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 107: 239-246, 1994.
- 9) 森 豊, 上原良樹, 田嶋尚子, ほか: 冠動脈硬化危険因子としての内臓脂肪蓄積. *糖尿病性合併症* 10: 133-137, 1997.
- 10) Boyko EJ, Leonetti DL, Bergstrom RW, et al: Low insulin secretion and high fasting insulin and C-peptide levels predict increased visceral adiposity. 5-year follow-up among initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes* 45: 1010-1015, 1996.
- 11) Boiling J, Kager L, Ostman J, Arner P: Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes* 32: 117-123, 1983.
- 12) Bjorntorp P: Adipose tissue distribution and function. *Int J Obes* 15 (Suppl2): 67-81, 1991.
- 13) Yoshida S, Inadera H, Ishikawa Y, et al: Endocrine disorders and body fat distribution. *Int J Obes* 15 (Suppl2): 67-81, 1991.
- 14) Feingold KR, Grundfeld G, Pang M, et al: LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb* 12: 1496-1502, 1992.
- 15) Coresh J, Kwiterovich PO Jr, Smith HH, Bachorik PS: Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. *J Lipid Res* 34: 1687-1693, 1993.
- 16) Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al: Hyperuricemia as a risk factor for coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Epidemiol* 121: 11-18, 1985.
- 17) Fessell WJ: High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. *Am J Med* 68: 401-404, 1980.
- 18) Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T: Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 141: 637-644, 1995.
- 19) Zimmet PZ: Kelly West Lecture 1991 Challenges in diabetes epidemiology-From west to the rest. *Diabetes Care* 15: 232-252, 1992.
- 20) Leyva F, Wingrove GS, Godsfeld IF, Stevenson JC: The glycolytic pathway to coronary heart disease: A hypothesis. *Metabolism* 47: 657-662, 1998.
- 21) Shaw JE: Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 22: 399-402, 1999.
- 22) Kawano K, Hirashima T, Mori S, et al: Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. *Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) strain*. *Diabetes* 41: 1422-1428, 1992.
- 23) Mori Y, Ikeda Y: Similarity and dissimilarity between the OLETF rats and obese subjects with NIDDM. In "Obesity and NIDDM, Lessons from the OLETF rat" (K. Shimada, ed). Elsevier Science B.V., Amsterdam, 1999, p227-244.
- 24) 森 豊, 北原良樹, 三浦孝子, 田嶋尚子: 自然発症糖尿病 OLETFラットの門脈血における脂質荷重後インスリン分泌に及ぼすナテグリニドの急性効果. *Prog Med* 22: 1263-1273, 2002.